

ATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

SONN, Helmut
Riemergasse 14
A-1010 Wien
AUTRICHE

Date of mailing (day/month/year) 08 December 2000 (08.12.00)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference R 35477	
International application No. PCT/AT99/00154	International filing date (day/month/year) 14 June 1999 (14.06.99)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

MATTHIESSEN, Peter
Waltergasse 12/2/6
A-1040 Wien
Austria

State of Nationality

DE

State of Residence

AT

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

MATTHIESSEN, Peter
Vorgartenstrasse 129-143/1/5
A-1020 Wien
Austria

State of Nationality

DE

State of Residence

AT

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

<input checked="" type="checkbox"/> the receiving Office	<input type="checkbox"/> the designated Offices concerned
<input type="checkbox"/> the International Searching Authority	<input checked="" type="checkbox"/> the elected Offices concerned
<input type="checkbox"/> the International Preliminary Examining Authority	<input type="checkbox"/> other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Authorized officer

Margret Fourné-Godbersen

Telephone No.: (41-22) 338.83.38

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Assistant Commissioner for Patents
 United States Patent and Trademark
 Office
 Box PCT
 Washington, D.C. 20231
 ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 02 February 2000 (02.02.00)	
International application No. PCT/AT99/00154	Applicant's or agent's file reference R 35477
International filing date (day/month/year) 14 June 1999 (14.06.99)	Priority date (day/month/year) 17 June 1998 (17.06.98)
Applicant MATTHIESSEN, Peter et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:
 06 December 1999 (06.12.99)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was
☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Juan Cruz
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Telephone No.: (41-22) 338.83.38

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference R 35477	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/AT99/00154	International filing date (day/month/year) 14 June 1999 (14.06.99)	Priority date (day/month/year) 17 June 1998 (17.06.98)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C12N 9/64		
Applicant BAXTER AKTIENGESELLSCHAFT		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 7 sheets, including this cover sheet.

☒ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of 3 sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☒ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 06 December 1999 (06.12.99)	Date of completion of this report 18 October 2000 (18.10.2000)
Name and mailing address of the IPEA/EP Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/AT99/00154

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.)*:

- ☐ the international application as originally filed.
- ☒ the description, pages 1-14, as originally filed,
 pages _____, filed with the demand,
 pages _____, filed with the letter of _____,
 pages _____, filed with the letter of _____.
- ☒ the claims, Nos. _____, as originally filed,
 Nos. _____, as amended under Article 19,
 Nos. _____, filed with the demand,
 Nos. 1-19, filed with the letter of 19 September 2000 (19.09.2000),
 Nos. _____, filed with the letter of _____.
- ☐ the drawings, sheets/fig _____, as originally filed,
 sheets/fig _____, filed with the demand,
 sheets/fig _____, filed with the letter of _____,
 sheets/fig _____, filed with the letter of _____.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**1. Statement**

Novelty (N)	Claims	4, 8, 9, 11-13, 16	YES
	Claims	1-3, 5-7, 10, 14, 15, 17-19	NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	4, 8, 9, 11-13, 16	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-19	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

Reference is made to the following documents:

- D1: Sigma Katalog, 1997
- D2: DE-A-195 31 637 (IMMUNO AG) 6 March 1997
(1997-03-06)
- D3: WO-A-94/22905 (NOVONORDISK AS; JOERGENSEN TONY (DK); PEDERSEN ANDERS HJELHOLT (DK) 13 October 1994
(1994-10-13)
- D4: BAJAJ S P ET AL: 'Isolation and characterization of human factor VII' JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY., Vol. 256, No. 1, 1981, pages 253-259, XP002118780 MD US.

1. Novelty (PCT Article 33(2))

- 1.1 D1 discloses a Factor VII preparation (product number: F6509) with a VIIc/VIIam ratio of 0.9-1.5 and a specific activity of 1000-2000 E/mg. Since with a VIIc/VIIam ratio of 1.5, approximately 5% of Factor VIIa is present (see D4, page 256, left-hand column, lines 5-8), there is less than 5% Factor VIIa in the aforementioned preparation of D1. The present application (page 3, fourth paragraph to page 4, first paragraph) shows that a Factor VII

preparation is stable provided the specific activity is 50 E/mg or more. Since the Factor VII preparation of D1 far exceeds this value, said preparation is also stable.

The feature, "stability in the absence of blood clotting inhibitors", characterises the preparation of Claim 1 insofar as it should be stable in the absence of inhibitors. This feature does not, however, require these inhibitors to actually also be absent from the preparation. Consequently, Claim 1 does not exclude the presence of blood clotting inhibitors in the Factor VII preparation.

It is assumed that the concentration of this preparation of D1 falls under the very broad range specified in Claim 3.

D1 therefore prejudices the novelty of **Claims 1-3 and 5-7.**

- 1.2 D2 (pages 5-6, Examples 3 and 4; page 8, Table 1) discloses purification of Factor VII in plasma by absorption on Q-Sepharose FF (Example 3) and on Phenylsepharose LS (Example 4). The elutions are carried out using buffers without blood clotting inhibitors. The eluted fraction of Example 3 contains 89 E/mg amidolytic activity, that of Example 4 276 E/mg (see page 8, Table 1). Since a mixture of Factors VII and VIIa falls under the expression "Factor VII" and Claims 10 and 15 do not specify the proportion of Factor VIIa, the methods of D2 prejudice the novelty of **Claims 10, 14 and 15.**

- 1.3 The wording of Claim 17 permits the interpretation

that the feature "obtainable according to a method..." refers to Factor VIII. This interpretation is strengthened by the fact that Claims 10-16 concern only the production of a Factor VII preparation, but not a pharmaceutical preparation. Claim 17 therefore comprises a pharmaceutical preparation that contains a Factor VII obtainable according to the method as per one of Claims 10 to 16. Consequently, Claim 17 does not exclude the presence of other substances such as inhibitors or other blood clotting factors. A pharmaceutical preparation according to Claim 17 therefore cannot be distinguished from other preparations that contain Factor VII and consequently Claim 17 covers any preparation that contains Factor VII. Claim 18 likewise covers any preparation that contains Factors II, VII, IX and X. Such preparations, which also contain the inhibitor heparin, are, however, known from the prior art and are routinely used (see, for example, the description of the present application, page 1, third paragraph and page 2, last paragraph). Consequently, **Claims 17-19** are not novel.

2. Inventive step (PCT Article 33(3))

- 2.1 Preparing the Factor VII preparation known from D1 in lyophilised form and as a pharmaceutical infusion preparation is the result of routine methods (see also D1, left-hand column, preparations F5132 and F4634; and right-hand column, preparations F2027 and 870-10) which a person skilled in the art would apply according to the circumstances without thereby being inventive. Consequently, the subject matter of **Claims 4 and 9** is not inventive.

- 2.2 D3 (page 9, Table 2, Experiment E), which can be considered the prior art closest to Claim 8, discloses a Factor VII preparation that can be obtained by means of a chromatographic purification process and fractionated elution of the Factor VII without the addition of blood clotting inhibitors. Said preparation was therefore obtained by means of the same process as the preparation of Claim 8. The preparation of D3 does not, however, have a proportion of less than 5% Factor VIIa, as indicated in the preparation of Claim 8 (see D3, Figure 2). Claim 8 therefore addresses the problem of obtaining a preparation such as that as per Claim 8. However, since Claim 8 does not contain the technical features that lead to the desired preparation being obtained, this problem cannot be considered solved and therefore **Claim 8** is not inventive.
- 2.3 The method of Claim 11 leads, as specified in the claim, neither to the effect shown in Example 3 of the description of the present application, nor to any other surprising effect. The method specified in Claim 11 is therefore a revision of the known method as per Claim 10 which a person skilled in the art would apply according to the circumstances without thereby being inventive. Consequently, **Claim 11** is not inventive.
- 2.4 The use of a substrate with hydrophobic groups or a substrate suitable for gel filtration as chromatographic material for the purification of proteins is known to a person skilled in the art. The use of said chromatographic material therefore represents an obvious alternative for purifying Factor VII to a person skilled in the art. A person

skilled in the art would also carry out further purification of the Factor VII by means of hydrophobic chromatography according to the circumstances and without being inventive. Consequently, **Claims 12, 13 and 16** are not inventive in relation to D2.

VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

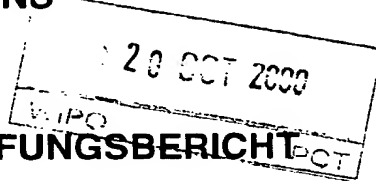
The expression "with a proportion of less than 5% Factor VIIa" in Claim 1 is unclear, since the claim does not define to what this 5% relates. The term "stability" is not defined in Claim 1 and can therefore be interpreted in a number of ways. Consequently, Claim 1 does not satisfy PCT Article 6. Generally, the subject matter for which protection is sought should be defined in the claims in terms of technical features (PCT Rules 6.2(a) and 6.3(a)).

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)



Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts R 35477	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsbericht (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/AT99/00154	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 14/06/1999	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 17/06/1998
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C12N9/64		
Anmelder BAXTER AKTIENGESELLSCHAFT et al.		



- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationale vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 7 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt 3 Blätter.

- Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderische Tätigkeit und der gewerbliche Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☒ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 06/12/1999	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 18. 10. 00
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Barnas, C Tel. Nr. +49 89 2399 7469 

I. Grundlage des Berichts

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten.*):

Beschreibung, Seiten:

1-14 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-19 eingegangen am 19/09/2000 mit Schreiben vom 19/09/2000

2. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
☐ Ansprüche, Nr.:
☐ Zeichnungen, Blatt:

3. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)):

4. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	4, 8, 9, 11-13, 16
	Nein: Ansprüche	1-3, 5-7, 10, 14, 15, 17-19
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	
	Nein: Ansprüche	4, 8, 9, 11-13, 16
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-19
	Nein: Ansprüche	

2. Unterlagen und Erklärungen

sieh Beiblatt

VIII. Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:

siehe Beiblatt

Zu Punkt V

Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

- D1: Sigma Katalog, 1997
- D2: DE 195 31 637 A (IMMUNO AG) 6. März 1997 (1997-03-06)
- D3: WO 94 22905 A (NOVONORDISK AS;JOERGENSEN TONY (DK); PEDERSEN ANDERS HJELHOLT (DK) 13. Oktober 1994 (1994-10-13)
- D4: BAJAJ S P ET AL: 'Isolation and characterization of human factor VII' JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY., Bd. 256, Nr. 1, 1981, Seiten 253-259, XP002118780 MD US

1. Neuheit, Art. 33(2) PCT

1.1. D1 offenbart ein Faktor VII Präparat (Produkt Nummer: F6509) mit einem VIIc/VIIam Verhältnis von 0,9-1,5 und einer spezifischen Aktivität von 1000-2000 E/mg. Da bei einem VIIc/VIIam Verhältnis von 1,5 ungefähr 5% Faktor VIIa vorliegt (siehe D4, S 256, linke Spalte, Z 5-8) liegt in dem oben genannten Präparat von D1 weniger als 5% Faktor VIIa vor. Aus der vorliegenden Anmeldung (S 3, vierter Absatz - S 4, erster Absatz) geht hervor, daß ein Faktor VII Präparat stabil ist sobald die spezifische Aktivität 50 E/mg oder mehr beträgt. Da das Faktor VII Präparat von D1 diesen Wert weit überschreitet ist besagtes Präparat auch stabil.

Das Merkmal "Stabilität in Abwesenheit von Inhibitoren der Blutgerinnung" charakterisiert das Präparat von Anspruch 1 zwar insofern als dieses in Abwesenheit von Inhibitoren stabil sein soll. Besagtes Merkmal bedingt jedoch nicht, daß diese Inhibitoren in dem Präparat auch tatsächlich abwesend sind. Anspruch 1 schließt daher nicht die Anwesenheit von Inhibitoren der Blutgerinnung in dem Faktor VII Präparat aus.

Es wird davon ausgegangen, daß die Konzentration von besagtem Präparat aus D1 in den sehr weiten Bereich von Anspruch 3 fällt.

D1 ist daher neuheitsschädlich für **Ansprüche 1-3 und 5-7.**

1.2. D2 (S 5-6, Beispiele 3 und 4; S 8, Tabelle 1) offenbart eine Reinigung von Faktor VII aus Plasma durch Absorption an Q-Sepharose FF (Beispiel 3) sowie an Phenylsepharose LS (Beispiel 4). Die Elutionen werden mit Puffern ohne Inhibitoren der Blutgerinnung durchgeführt. Die eluierte Fraktion aus Beispiel 3 enthält 89 E/mg amidolytische Aktivität, jene aus Beispiel 4 276 E/mg (siehe S 8, Tabelle 1). Da unter dem Begriff "Faktor VII" ein Gemisch aus Faktor VII und VIIa fällt und Ansprüche 10 und 15 keinerlei Angaben machen über den Anteil von Faktor VIIa, ist sind die Verfahren von D2 neuheitsschädlich für die **Ansprüche 10, 14 und 15**.

1.3. Der Wortlaut von Anspruch 17 erlaubt die Interpretation, daß sich das Merkmal "erhältlich nach einem Verfahren ..." auf den Faktor VIII bezieht. Diese Interpretation wird noch dadurch bestärkt, daß sich Ansprüche 10 -16 nur auf die Herstellung eines Faktor VII Präparates nicht jedoch eines pharmazeutischen Präparates beziehen. Anspruch 17 umfaßt somit ein pharmazeutisches Präparat das einen Faktor VII enthält welcher nach dem Verfahren nach einem der Ansprüche 10 bis 16 erhältlich ist. Anspruch 17 schließt somit auch das Vorhandensein anderer Substanzen wie Inhibitoren oder weiterer Blutgerinnungsfaktoren nicht aus. Ein pharmazeutisches Präparat nach Anspruch 17 ist somit nicht unterscheidbar von anderen Präparaten die Faktor VII enthalten und besagter Anspruch umfaßt somit jedes Präparat, daß Faktor VII enthält. Ebenso umfaßt Anspruch 18 jedes Präparat, daß die Faktoren II, VII, IX und X enthält. Solche Präparate die weiterhin auch noch den Inhibitor Heparin enthalten sind jedoch im Stand der Technik bekannt und werden routinemäßig verwendet. (siehe z.B. Beschreibung der vorliegenden Anmeldung, S 1, Absatz 3 und S 2, letzter Absatz). **Ansprüche 17-19** sind daher nicht neu.

2. Erfinderischer Schritt, Art. 33(3) PCT

2.1. Die Bereitstellung des bekannten Faktor VII Präparates von D1 in lyophilisierter Form sowie als pharmazeutisches Infusionspräparat stellt das Ergebnis von Routineverfahren dar (siehe auch D1, linke Spalte, Präparate F5132 und F4634 sowie rechte Spalte Präparate F2027 und 870-10), die der Fachmann, den Umständen entsprechend, ohne erfinderisches Zutun, anwenden würde. Der Gegenstand der **Ansprüche 4 und 9** ist daher nicht erfinderisch.

2.2. D3 (S 9, Tabelle 2, Experiment E), welches als nächster Stand der Technik für

Anspruch 8 angesehen werden kann, offenbart ein Faktor VII Präparat erhältlich durch ein chromatographisches Reinigungsverfahren und fraktionierte Elution des Faktor VII ohne Zusatz von Inhibitoren der Blutgerinnung. Besagtes Präparat ist somit durch denselben Prozeß gewonnen worden wie das Präparat von Anspruch 8. Das Präparat von D3 weist jedoch nicht einen Anteil von weniger als 5% Faktor VIIa auf, wie in dem Präparat von Anspruch 8 angegeben (siehe D3, Fig. 2). Die Gewinnung eines Präparates gemäß Anspruch 8 stellt somit die Aufgabe dar welche Anspruch 8 zugrunde liegt. Da jedoch Anspruch 8 nicht die technischen Merkmale enthält welche zu einer Gewinnung des gewünschten Präparates führen kann diese Aufgabe nicht als gelöst betrachtet werden und **Anspruch 8** ist somit nicht erfinderisch.

2.3. Das Verfahren von Anspruch 11 führt, wie in diesem Anspruch angegeben, weder zu dem Effekt der in Beispiel 3 der Beschreibung der vorliegenden Anmeldung gezeigt wird noch zu einem anderen überraschenden Effekt. Das in Anspruch 11 angegebene Verfahren stellt daher eine Abänderung des bekannten Verfahrens von Anspruch 10 dar, die der Fachmann ohne erfinderisches Zutun, den Umständen entsprechend vornehmen würde. **Anspruch 11** ist daher nicht erfinderisch.

2.4. Die Verwendung eines Trägers mit hydrophoben Gruppen oder eines für die Gelfiltration geeigneten Trägers als Chromatographiematerial für die Reinigung von Proteinen ist dem Fachmann bekannt. Die Verwendung besagter Chromatographiematerialien stellen daher für den Fachmann naheliegende Alternativen für die Reinigung von Faktor VII dar. Auch eine weitere Reinigung des Faktor VII durch hydrophobe Chromatographie würde der Fachmann, den Umständen entsprechend, ohne erfinderisches Zutun durchführen. **Ansprüche 12, 13 und 16** sind daher nicht erfinderisch gegenüber D2.

Zu Punkt VIII

Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Der Begriff "mit einem Anteil von weniger als 5% Faktor VIIa" in Anspruch 1 ist unklar, da in besagtem Anspruch nicht definiert wird worauf sich 5% beziehen. Der Ausdruck "Stabilität" ist in Anspruch 1 nicht definiert und kann somit unterschiedlich interpretiert werden. Aufgrund dieser Gründe entspricht Anspruch 1 nicht Art. 6 PCT. Generell soll der Gegenstand des Schutzbegehrens in den Ansprüchen durch technischen Merkmale

angegeben werden (Regel 6.2 (a) und 6.3 (a) PCT).

Ersatzblatt

- 15 -

PCT/AT99/00154

(neue) P a t e n t a n s p r ü c h e :

1. Präparat auf Basis von Blutgerinnungsfaktor VII mit einem Anteil von weniger als 5% Faktor VIIa, gekennzeichnet durch eine spezifische amidolytische Aktivität von mindestens 50 E/mg und einer Stabilität in Abwesenheit von Inhibitoren der Blutgerinnung.
2. Präparat nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch eine spezifische amidolytische Aktivität von mindestens 100 E/mg.
3. Präparat nach Anspruch 1 oder 2, mit einer Faktor VII-Konzentration von 50 bis 5000 E/ml.
4. Präparat nach Anspruch 1 oder 2, in lyophilisierter Form.
5. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 4, welches im gebrauchsfertigen Zustand bei Raumtemperatur über einen Zeitraum von mindestens 12 Stunden stabil ist.
6. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Faktor VII ein aktivierbarer rekombinanter Faktor VII ist.
7. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Faktor VII nativer plasmatischer Faktor VII ist.
8. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 7, erhältlich durch ein chromatographisches Reinigungsverfahren und fraktionierte Elution des Faktor VII ohne Zusatz von Inhibitoren der Blutgerinnung.
9. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß es als pharmazeutisches Infusionspräparat formuliert ist.
10. Verfahren zur Reinigung von Faktor VII aus einem biologischen Material und Herstellung eines Faktor VII-Präparates durch Ad-

19-09-2000

AT 009900154

Ersatzblatt

- 16 -

PCT/AT99/00154

sorption des Faktor VII an ein Chromatographiematerial, fraktionierte Elution des Faktor VII mit einer spezifischen amidolytischen Aktivität von mindestens 50 E/mg, wobei die Elution mit einem Puffer ohne Zusatz von Inhibitoren der Blutgerinnung vorgenommen wird, und Gewinnen des Faktor VII aus dem Eluat.

11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß als Chromatographiematerial ein Anionenaustauscher in einer Säule eingesetzt wird und die Flußrate der Elution mindestens 0,15 Säulenvolumina pro Minute beträgt.

12. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß als Chromatographiematerial ein Träger mit hydrophoben Gruppen eingesetzt wird.

13. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß als Chromatographiematerial ein für die Gelfiltration geeigneter Träger eingesetzt wird.

14. Verfahren nach einem der Ansprüche 10 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß der Faktor VII aus Blut, Plasma, einer Plasmafraktion, einer Zellkultur oder einer Zellkulturfraktion gereinigt wird.

15. Verfahren nach einem der Ansprüche 10 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß der Faktor VII aus der eluierten Fraktion gewonnen wird, die den Faktor VII mit einer spezifischen Aktivität von mindestens 100 E/mg enthält.

16. Verfahren nach einem der Ansprüche 10 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß als Chromatographiematerial ein Anionenaustauscher eingesetzt wird und als weiteres Chromatographiematerial ein für die hydrophobe Chromatographie geeignetes Material.

17. Pharmazeutisches Präparat enthaltend einen Faktor VII erhältlich nach dem Verfahren nach einem der Ansprüche 10 bis 16.

18. Präparat nach Anspruch 17, welches weiters mindestens einen der Blutgerinnungsfaktoren II, IX und X enthält.

19-09-2000

AT 009900154

Ersatzblatt

- 17 -

PCT/AT99/00154

19. Präparat nach Anspruch 17 oder 18, welches weiters Heparin enthält, gegebenenfalls in Gegenwart von Antithrombin III bzw. Atheplex.